



Необходимость индивидуального подбора пробиотиков, содержащих лактобациллы и энтерококки для повышения эффективности терапии кампилобактериоза

Ермоленко К. Д.¹, Болдырева Н. П.², Мартенс Э. А.¹, Железова Л. И.¹, Сидоренко С. В.¹, Суворов А. Н.^{2,3}, Ермоленко Е. И.^{2,3}

¹ ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

Для цитирования: Ермоленко К. Д., Болдырева Н. П., Мартенс Э. А., Железова Л. И., Сидоренко С. В., Суворов А. Н., Ермоленко Е. И. Необходимость индивидуального подбора пробиотиков, содержащих лактобациллы и энтерококки для повышения эффективности терапии кампилобактериоза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;186(2): 88–93. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-88-93

✉ Для переписки:

Ермоленко Елена Игоревна
Lermolenko1@yandex.ru

Ермоленко Константин Дмитриевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела кишечных инфекций

Болдырева Надежда Павловна, студентка медицинский факультет

Мартенс Эльвира Акрамовна, заведующая клинико-диагностической лабораторией

Железова Людмила Ильинична, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии

Сидоренко Сергей Владимирович, д.м.н., Профессор кафедры микробиологии и микологии, руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии

Суворов Александр Николаевич, д.м.н., Член-корреспондент Российской Академии наук, заведующий отделом молекулярной микробиологии; заведующий кафедрой фундаментальных проблем медицины и медицинской технологии

Ермоленко Елена Игоревна, д.м.н., заведующий лабораторией биомедицинской микрoэкологии; профессор кафедры физиологии

Резюме

В статье освещается проблема совершенствования рациональной терапии кампилобактериоза. В схемах лечения наряду с антибиотиками присутствуют пробиотики, которые в виде моно- или комплексной терапии имеют преимущества, так как они не нарушают кишечный микробиоценоз, а напротив, способны осуществлять коррекцию дисбиотических состояний. Также как антимикробные препараты пробиотики по-разному влияют на рост патогенных микроорганизмов.

В обзоре приведены данные, полученные при исследовании влияния на рост клинических изолятов *Campylobacter spp.* пробиотиков в системе *in vitro*. В статье проведено исследование антикампилобактерной активности пробиотических культур *Enterococcus faecium* L3, *Lactobacillus plantarum* 8 R-A3, смеси *Lactobacillus acidophilus* и *Saccharomyces boulardii* методом двухслойного агара и капельным методом. Так же был проведен анализ антагонистической активности химически синтезированных бактериоцинов. Выявлена высокая чувствительность *Campylobacter spp.* к пробиотикам, содержащим лактобациллы и энтерококки, а также их метаболитам (в том числе бактериоцинам). Обнаружена штаммоспецифическая активность пробиотиков и ее зависимость от их способности продуцировать бактериоцины. Полученные результаты и данные других исследователей, проанализированные в статье, свидетельствуют о необходимости индивидуального подбора пробиотика для терапии кампилобактериоза, целесообразность анализа бактериоциногенности штаммов и тестирования их влияния на рост клинических изолятов.

Ключевые слова: кампилобактериоз, пробиотики, бактериоцины, *Enterococcus*, *Lactobacillus*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-186-2-88-93>



The need for individual selection of probiotics containing lactobacilli and enterococci to increase the effectiveness of therapy for campylobacteriosis

K. D. Ermolenko¹, N. P. Boldyreva², E. A. Martens¹, L. I. Zhelezova¹, S. V. Sidorenko¹, A. N. Suvorov^{2,3}, E. I. Ermolenko^{2,3}

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases

² Saint-Petersburg State University

³ Institute of Experimental Medicine (FSBSI "IEM")

For citation: Ermolenko K. D., Boldyreva N. P., Martens E. A., Zhelezova L. I., Sidorenko S. V., Suvorov A. N., Ermolenko E. I. The need for individual selection of probiotics containing lactobacilli and enterococci to increase the effectiveness of therapy for campylobacteriosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;186(2): 88–93. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-88-93

Konstantin D. Ermolenko, Phd, senior researcher department of Intestinal Infections; ORCID: 0000-0002-1730-8576, Scopus author Id: 56087550200

Nadezhda P. Boldyreva, student of the Faculty of Medicine

Elvira A. Martens; ORCID ID: 0000-0001-6093-7493

Lyudmila I. Zhelezova, candidate of medical sciences, senior scientific employee of the Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology; ORCID: 0000-0001-8071-3243

Alexander N. Suvorov, PhD, MD (Medicine), corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Chief of Department Of Molecular Microbiology; head of the Department of Fundamental medicine and medical technologies

Elena I. Ermolenko, doctor of medical science, head of the laboratory of biomedical microecology; Professor of the Department of Physiology; ORCID: 0000-0002-2569-6660

✉ Corresponding author:

Elena I. Ermolenko

Lermolenko1@yandex.ru

Summary

The article highlights the problem of improving the rational treatment of campylobacteriosis. Probiotics are present in treatment regimens along with antibiotics, which have the advantage that they do not violate intestinal microbiocenosis and provide the ability to correct dysbiotic conditions. As well as antimicrobial agents, probiotics have different effects on the growth of pathogenic microorganisms. *Campylobacter spp.* probiotics in the in vitro system.

The article studies the anticampylobacter activity of probiotic cultures of *Enterococcus faecium* L3, *Lactobacillus plantarum* 8 R-A3, a mixture of *Lactobacillus acidophilus* and *Saccharomyces boulardii* by two-layer agar and droplet method. Analysis of the antagonistic activity of chemically synthesized bacteriocins. The high sensitivity of *Campylobacter spp.* was presented. to probiotics having lactobacilli and enterococci, as well as their metabolites (including bacteriocins). The strain-specific activity of probiotics and its dependence on their ability to produce bacteriocins were found. The results and data of other researchers indicate the need for individual selection of probiotics for the treatment of campylobacteriosis, the feasibility of analyzing the bacteriocinogenicity of the strains and testing their effect on the growth of clinical isolates.

Keywords: campylobacteriosis, probiotics, bacteriocins, enterococci, lactobacilli

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Кампилобактериоз является одной из наиболее распространённых бактериальных кишечных инфекций во всем мире. В Западной Европе, Австралии и Северной Америке патогенные кампилобактерии являются основной причиной острых энтероколитов с геморрагическими проявлениями в стуле («bloody diarrhea», гемоколиты) у детей младшего возраста [1]. В течение последнего десятилетия наблюдается глобальное распространение кампилобактериоза, число случаев кампилобактериоза резко возросло в Северной Америке, Европе и Австралии [1, 2]. В нашей стране информация о заболеваемости данной инфекцией собирается только в отдельных медицин-

ских учреждениях из-за трудности лабораторной диагностики данной инфекции, истинные масштабы ее распространения остаются недооцененными.

Распространённость кампилобактериоза во многом обусловлена многообразием путей передачи: 90% всех случаев инфекции возникает при употреблении в пищу курицы или иных мясных продуктов, несколько реже попадание кампилобактерий в организм человека происходит при употреблении некипяченой воды, сырого молока или при контакте с животными [3].

Среди видов *Campylobacter*, наиболее часто приводящих к заболеванию у человека, выделяют *S.*

jejuni и *S. coli* [4]. Попадание данных микроорганизмов в кишечник приводит к поражению клеток слизистой оболочки пищеварительного тракта, запуску местного и системного воспалительного ответа [3].

В зависимости от дозы возбудителя, состояния пищеварительного тракта, а также особенностей иммунного реагирования ребёнка инфекционный процесс может протекать как в виде легкой инфекции со скудными диспепсическими явлениями, так и в тяжелой форме с выраженными интоксикационным и диарейным синдромами [5].

Помимо «классических» форм кампилобактериоза, характеризующихся преимущественно симптомами острого гастроэнтерита и энтероколита, доказана возможность развития септицемии, постинфекционного артрита, синдрома Гийена-Барре и Миллера-Фишера. Особого внимания заслуживают данные о частом развитии воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), а также функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта после перенесенной инфекции [6].

Растущая заболеваемость кампилобактериозом, многообразие клинических форм заболевания, трудности своевременной диагностики инфекции определяют необходимость всестороннего изучения особенностей данного заболевания.

Одной из наиболее актуальных проблем, стоящих перед практикующим врачом, является выбор рациональной схемы терапии кампилобактериоза. Растущее количество публикаций о высокой резистентности микроорганизма к ряду антибактериальных препаратов определяют необходимость постоянной оптимизации рациональной тактики лечения данного инфекционного заболевания и включение в них новых групп лекарственных средств. Применение пробиотиков по данным целого ряда исследователей может повысить эффективность терапии кампилобактериоза [7]. Стоит, однако, признать, что эффективность применения различных штаммов пробиотиков сильно варьирует и требует дополнительного изучения и систематизации поступающих данных.

Выбор оптимальной схемы лечения кампилобактериоза зависит от клинической картины заболевания, типа диареи, выраженности симптомов, локальных данных об уровне резистентности кампилобактерий к лекарственным препаратам, а также от особенностей преморбидного фона пациента.

На сегодняшний день, согласно как российским клиническим рекомендациям [8], так и «гайдлайнам» по лечению острых гастроэнтеритов зарубежных американских [9] и европейских [10] научных обществ, терапия кампилобактериоза основывается на комбинации этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии.

Патогенетическое лечение включает в себя оральную регидрацию и инфузионную терапию, диетотерапию, применение сорбентов, ферментных препаратов и пробиотиков. Симптоматическая терапия заключается в использовании жаропонижающих средств, спазмолитиков и кровоостанавливающих препаратов.

Этиотропная антибактериальная терапия, которая проводится только при инвазивных формах болезни средней и тяжелой степени, а также при ослаблении иммунитета. Клиническими симптомами, указывающими на тяжелое течение заболевания, являются: появление крови в стуле, длительная (более 3 суток) высокая лихорадка, а также длительное сохранение или рецидив клинических симптомов в течение одной недели [5]. Эффективность терапии наблюдается при назначении этиотропного лечения в первые дни болезни. Препаратами выбора являются макролиды (азитромицин), аминогликозиды, хлорамфеникол, тетрациклины и фторхинолоны. Стоит отметить, что из всех вышеперечисленных групп препаратов макролиды показали себя как наиболее эффективные средства. Препаратами резерва для лечения тяжелых форм кампилобактериоза, резистентных к проводимой терапии, являются карбапенемы и пенициллины, комбинированные с ингибиторами β -лактамаз.

Эффективность антибактериальной терапии кампилобактериоза была рассмотрена в нескольких крупных исследованиях. Так по данным мета-анализа, включившего 11 научных работ, было показано, что антимикробная терапия уменьшает продолжительность диспепсических явлений в среднем на 40–48 часов, также было отмечено снижение количества выделяемых из фекалий *Campylobacter spp.* [11].

Продолжительность этиотропной терапии зависит от формы заболевания, так рекомендуемая длительность применения антибактериальных препаратов при локализованных формах составляет 3–5 дней, при генерализованных формах длительность лечения не менее 14 дней.

Однако, одним из неблагоприятных последствий приема антибактериальных препаратов является развитие дисбиотических состояний и формирование лекарственной резистентности. Штаммы бактерий, принадлежащие к роду *Campylobacter*, становятся все более устойчивыми к фторхинолонам и, в меньшей степени, макролидам. Одной из причин резистентности к данным препаратам является их использование не только для лечения людей, но и в ветеринарии, для уменьшения заражения животных и мясных продуктов кампилобактериями [1–3, 11]. По сравнению с устойчивостью ко фторхинолонам, устойчивость к макролидам гораздо менее распространена у *Campylobacter spp.* Тем не менее, как в развитых, так и в развивающихся странах отмечается увеличение распространенности устойчивых к макролидам *S. jejuni* и *S. coli*, [12, 13], что приводит к поиску альтернативных методов лечения.

Одним из таких методов является использование пробиотиков. Однако их эффективность не всегда бывает достаточно эффективной. Нельзя исключить, что это связано с различной антикампилобактерной активностью пробиотических штаммов и их метаболитов. Результаты исследования влияния пробиотических энтерококков, лактобацилл, бифидобактерий и эшерихий на рост *Campylobacter spp.* представлены в таблице 1.

№	Пробиотический штамм	Эффект	Возможный механизм
1.	<i>Lactobacillus spp.</i>	Наличие зон ингибирования <i>C. coli</i> и <i>C. jejuni</i>	–
	<i>Bifidobacterium spp.</i>	Наличие зон ингибирования <i>C. coli</i> и <i>C. jejuni</i>	–
	Штамм <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 (ECN)	Наличие зон ингибирования <i>C. coli</i> и <i>C. jejuni</i>	–
2.	<i>Lactobacillus spp.</i>	Ингибирующая активность при pH<4,3 против <i>Campylobacter spp.</i> (<i>C. coli</i> или <i>C. jejuni</i>)	–
	<i>Bifidobacterium spp.</i>	Нет антагонистического воздействия	–
3.	<i>E. faecium</i> NCIMB 10415	Нет антагонистического воздействия	–
	<i>Lactobacillus plantarum</i> N8, N9, ZL5 <i>Lactobacillus casei</i> ZL4	Антагонистическая активность против <i>C. jejuni</i> . Уменьшение адгезии и инвазии <i>C. jejuni</i> к клеткам HT-29. Хорошая переносимость с искусственными желудочными соками и соками тонкого кишечника.	Понижение pH среды за счет продукции метаболитов, таких как молочная кислота, синтез вещества, подобные антибиотикам.
4.	<i>Lactobacillus plantarum</i> 0407 и <i>Bifidobacterium bifidum</i> Bb12 вместе с олигофруктозой и ксило-олигосахаридами	Снижение роста <i>C. jejuni</i>	–
5.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC 4356 <i>Lactobacillus crispatus</i>	Снижение роста <i>C. jejuni</i> . <i>L. crispatus</i> наиболее эффективно ингибировал рост <i>C. jejuni</i> по сравнению с <i>L. acidophilus</i> , <i>L. gallinarum</i> и <i>L. helveticus</i> .	–
6.	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Влияние на рост кампилобактерий <i>L. acidophilus</i> NCFM, которые продуцируют бактериоцин лактацин В, не обладающий активностью в отношении грамотрицательных организмов, таких как <i>C. jejuni</i> .	Все пробиотические штаммы продуцировали высокие уровни молочной кислоты, которая ингибировала рост <i>C. jejuni</i> in vitro. При нейтрализации pH супернатантов культуры <i>Lactobacillus spp.</i> отсутствовало ингибирование <i>C. jejuni</i>
	<i>Lactobacillus gallinarum</i>	Ингибирование роста <i>C. jejuni</i> .	
	<i>Lactobacillus helveticus</i>	Ингибирование роста <i>C. jejuni</i> .	
	<i>E. coli</i> , продуцирующие колицин	Не влияли на рост <i>Campylobacter spp.</i>	–
7.	Пятьдесят шесть штаммов <i>Enterococcus spp.</i>	Не влияли на рост <i>Campylobacter spp.</i>	–
	<i>Bacteroides spp.</i>	Не влияли на рост <i>Campylobacter spp.</i>	–
	<i>Lactobacillus spp.</i> (P93)	Оказывали антагонистическое действие на 10 штаммов <i>Campylobacter spp.</i>	<i>Lactobacillus spp.</i> синтезируют органические кислоты (муравьиную и уксусную), перекись водорода и бактериоцины.
8.	<i>Lactobacillus salivarius</i> SMXD51	Сильная активность против четырех <i>C. jejuni</i> (штаммы: 81–176, NCTC 11168, AC4700 и C94). Однако антибактериальная активность не обнаружена в отношении штаммов <i>C. jejuni</i> C97ANSES640, AC4868, AC0858, AC2571, C276 и C1994.	–

Таблица 1. Особенности антикампилобактерной активности различных пробиотических штаммов кампилобактерий в системе *in vitro* [14–20].

Анализ литературных данных показал, что пробиотические эшерихии, бактериоиды обладают низкой антагонистической активностью по отношению к *Campylobacter spp.*. Исключение составляют отдельные пробиотические штаммы бифидобактерий, лактобацилл и энтерококков.

В ходе данного исследования были поставлены две задачи: 1) разработать методы изучения антагонистической антикампилобактерной активности пробиотических микроорганизмов, для оценки эффективности их действия; 2) на основании этих

методов провести сопоставление пробиотиков, используемых в повседневной практике в нашей стране.

Было исследовано влияние пробиотических штаммов *Enterococcus faecium* L3 (ламинолакт, ООО «Авена», Россия), *Lactobacillus plantarum* 8R-A3 (лактобактрин, «Микроген»), смесь *Lactobacillus acidophilus* (ЗАО «ЛЕККО», Россия), *Enterococcus faecium* SF68 и *Bifidobacterium bifidum* (компания «Ферросан АС», Дания) и *Saccharomyces boulardii*на (ЛАБОРАТРИПЯ БИОКОДЕКС, Франция) на рост 5 клинических изолятов *Campylobacter spp.*

Таблица 2.
Ингибирование роста *Campylobacter spp.* пробиотиками..

Обозначения:
1 – наличие роста кампилобактерий, 0 – отсутствие роста. КОЕ- колониобразующие единицы

Штаммы кампилобактерий	КОЕ/мл	C.coli 1			C.coli 2			C. jejuni 1			C. jejuni 2			C. jejuni 3		
		10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶
<i>Bifidobacterium longum + Enterococcus faecium SF68</i>	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Смесь <i>Lactobacillus acidophilus</i>	7	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1
	5	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1
<i>Lactobacillus plantarum 8R-A3</i>	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
<i>Sacharomyces boulardii</i>	7	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1
	5	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1
<i>Enterococcus faecium L3</i>	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Отрицательный контроль	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Положительный контроль – азитромицин		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Пять клинических изолятов *Campylobacter spp.* (два штамма *C. coli* и три штамма *C. jejuni*) были получены из коллекции бактериальных культур ФГБНУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней».

Антагонистическую активность оценивали с помощью метода двухслойного агара [21]. В питательную среду (триптиказо-соевый агар, «Conda Pronadisa», Испания) добавляли пробиотические культуры в концентрации 7 и 5 lg КОЕ/мл. После застывания на поверхность нижнего слоя нанесли второй слой той же питательной среды, не содержащей пробиотиков. Далее на поверхность верхнего слоя засевали культуры кампилобактерий в концентрации 6, 7 и 8 lg КФЕ/мл. Определяли минимальное количество пробиотических культур, ингибирующих рост *Campylobacter spp.* (КФЕ/мл).

Суммарное действие метаболитов, продуцируемых пробиотическими культурами, на чистые культуры 5 штаммов кампилобактерий представлены в таблице 2. В качестве положительного контроля испол

Показано, что пробиотические штаммы, входящие в состав ламиналакта, аципола, лактобактерина, бифиформа проявляли антагонистическую активность в отношении *Campylobacter spp.* в концентрациях 5 и 7 lg КОЕ/мл.

Энтерол не ингибировал рост всех штаммов кампилобактерий при добавлении в нижний слой агара культуры сахаромецетов в концентрации 5 lg КОЕ/мл, и посева индикаторных культур в дозе 6–7 lg КОЕ/мл. Как видно из описания антикампилобактерной активности энтерола, для задержки роста кампилобактерий под влияни-

ем метаболитов сахаромецетов (действовавших только в дозе 7 lg КОЕ/мл), при этом было важно количественное соотношение антагониста и кампилобактерий.

Для более активно действующих культур молочнокислых бактерий доза антагониста также была важна и имела особенности для каждого пробиотика. Максимальное действие при концентрации 5 lg КОЕ/мл проявляли ламиналакт и бифиформ, которые ингибировали индикаторных культур во всех концентрациях. Аципол вне зависимости от дозы не действовал на три индикаторные культуры (*C. coli* 1, *C. jejuni* 1 и *C. jejuni* 3 в количестве 8–7 lg КОЕ/мл). Лактобактерин был более активен, не подавлял размножение только культуры *C. jejuni* 3 в количестве 8 lg КОЕ/мл.

Таким образом, разработана стратегия подбора пробиотических средств при терапии кампилобактериоза. В наших экспериментах подтверждены и дополнены данные, полученные другими авторами, были подтверждены и в наших исследованиях. Прежде всего, это касается высокой антагонистической активности *L. plantarum*, *E. faecium* и *Bifidobacterium bifidum*. Высокая антикампилобактерная активность лактобацилл может быть связана с выработкой органических кислот (в частности, молочной кислоты), а у исследованных нами энтерококков – дополнительно со способностью продуцировать бактериоцины.

Все примеры, приведенные в данной статье, свидетельствуют о том, что для терапии кампилобактериоза необходим подбор не только антибиотиков, но и пробиотиков. Для этого можно в практической лаборатории воспользоваться методом двух-

слоистого агара или капельным методом, позволяющими выявить антагонистическую активность пробиотиков. Не менее важными и перспективными могут быть оценка бактериоциногенности

пробиотических штаммов и дальнейшая разработка антибактериальных препаратов на основе уже известных энтероцинов с антикампилобактерным эффектом.

Литература | References

1. Same R. G., Tamma P.D. Campylobacter infections in children. *Pediatrics in review*. 2018, Vol. 39, no. 11, pp. 533–541.
2. Kaakoush N.O., Castaño-Rodríguez N., Mitchell H. M., Man S. M. Global epidemiology of Campylobacter infection. *Clinical microbiology reviews*, 2015, Vol. 28, no. 3, pp. 687–720.
3. Dasti J. I., Tareen A. M., Lugert R., Zautner A. E., Groß, U.. Campylobacter jejuni: a brief overview on pathogenicity-associated factors and disease-mediating mechanisms. *International Journal of Medical Microbiology*, 2010, Vol. 300, no. 4, pp. 205–211.
4. Endtz H. P., Ruijs G. J., van Klingeren B., Jansen W. H., van der Reyden T., Mouton R. P. (1991). Quinolone resistance in Campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1991, Vol. 27, no. 2, pp. 199–208.
5. Acheson D., Allos B. M. Campylobacter jejuni infections: update on emerging issues and trends. *Clinical infectious diseases*, 2001, Vol. 32, no. 8, pp. 1201–1206.
6. Schönberg-Norio D., Mattila L., Lauhio A., Katila M. L., Kaukoranta S. S., Koskela M., Rautelin, H. Patient-reported complications associated with Campylobacter jejuni infection. *Epidemiology & Infection*, 2010, Vol. 138, no. 7, pp. 1004–1011.
7. Mohan V. The role of probiotics in the inhibition of Campylobacter jejuni colonization and virulence attenuation. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2015, Vol. 34, no. 8, pp. 1503–1513.
8. Usenko D.V., Gorelov A. V. Modern principles of antibacterial therapy of acute intestinal infections in children. *Pharmateca*, 2007, no. 5, pp. 75–80. (In Russ.)
Усенко Д. В., Горелов А. В. Современные принципы антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей. *Фарматека*, 2007, no. 5, С. 75–80.
9. Shane A. L., Mody R. K., Crump J. A., Tarr P. I., Steiner T. S., Kotloff K., Cantey J. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clinical Infectious Diseases*, 2017, Vol. 65, no. 12, P. e45–e80.
10. Guarino A. Foreword: ESPGHAN/ESPID evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2008, Vol. 46, vii–viii P.
11. Ternhag A., Asikainen T., Giesecke J., Ekdahl K.. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with Campylobacter species. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, Vol. 44, no. 5, pp. 696–700.
12. Ebrahimnezhad H., Barzegar L., Esmaeili D. Antibacterial Effects of Compound Bifilact on E. coli and Campylobacter jejuni. *Medical Laboratory Journal*, 2020, Vol. 14, no. 1, pp. 15–19.
13. Tang Y., Fang L., Xu C., Zhang Q. Antibiotic resistance trends and mechanisms in the foodborne pathogen, Campylobacter. *Animal health research re views*, 2017, Vol. 18, no. 2, pp. 87–98.
14. Bratz K., Gözl, G., Janczyk, P., Nöckler, K., Alter, T. Analysis of in vitro and in vivo effects of probiotics against Campylobacter spp. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr*, 2015, Vol. 128, pp. 155–162.
15. Wang, G., Zhao, Y., Tian, F., et al. Screening of adhesive lactobacilli with antagonistic activity against Campylobacter jejuni. *Food Control*, 2014, Vol. 44, pp. 49–57.
16. Nishiyama, K., Seto, Y., Yoshioka, K., Kakuda, T., Takai, S., Yamamoto, Y., & Mukai, T. Lactobacillus gasseri SBT2055 reduces infection by and colonization of Campylobacter jejuni. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 9.
17. Campana, R., Federici, S., Ciandrini, E., Baffone, W. Antagonistic activity of Lactobacillus acidophilus ATCC 4356 on the growth and adhesion/invasion characteristics of human Campylobacter jejuni. *Current microbiology*, 2012, Vol. 64, no. 4, pp. 371–378.
18. Neal-McKinney, J. M., Lu, X., Duong, T., Larson, C. L., Call, D. R., Shah, D. H., Konkell, M. E. Production of organic acids by probiotic lactobacilli can be used to reduce pathogen load in poultry. *PloS one*, 2012, Vol. 7, no. 9, e43928 P.
19. Chaveerach P., Lipman L. J. A., Van Knapen F. Antagonistic activities of several bacteria on in vitro growth of 10 strains of Campylobacter jejuni/coli. *International Journal of Food Microbiology*, 2004, Vol. 90, no. 1, pp. 43–50.
20. Saint-Cyr, M. J., Haddad, N., Taminiau, B., Poezevara, T., Quesne, S., Amelot, M., Guyard-Nicodeme, M. Use of the potential probiotic strain Lactobacillus salivarius SMXD51 to control Campylobacter jejuni in broilers. *International journal of food microbiology*, 2017, Vol. 247, pp. 9–17.
21. Ermolenko E.I., Isakov V. A., Zhdan-Pushkina S. Kh., Tets V. V. Quantitative characteristics of the antagonistic activity of lactobacilli. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology*. 2004, No. 5, pp. 94–98. (In Russ.)
Ермоленко Е. И., Исаков В. А., Ждан-Пушкина С. Х., Тец В. В. Количественная характеристика антагонистической активности лактобацилл. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. – 2004. – № 5. – С. 94–98.